D014844-2

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下 ：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder：

申　請　日： 西元 2002 年 10 月 09 日
Application Date

申請案號： 091123292
Application No.

申　請　人： 財團法人工業技術研究院
Applicant(s)

局　　長
Director General

蔡練生

發文日期： 西元 2002 年 12 月 26 日
Issue Date

發文字號： 09111025481
Serial No.

申請日期	91.10.9
案號	91123292
類別	

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

發明 ~~新型~~ 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	非侵入性藥物肝毒性監測儀器系統及其用途
	英文	NON-INVASIVE APPARATUS SYSTEM FOR MONITORING DRUG HEPATOTOXICITY AND USES THEREOF
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	孫德銓 DEHCHUAN SUN
	國籍	中華民國 R.O.C.
	住、居所	台北市林森北路67巷72號2樓 2F, NO.72, LANE 67, LIN-SEN N. ROAD, TAIPEI, TAIWAN, R.O.C.
三、申請人	姓名（名稱）	財團法人工業技術研究院 INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE
	國籍	中華民國 R.O.C.
	住、居所（事務所）	新竹縣竹東鎮中興路四段195號 195 SEC. 4, CHUNG HSING RD., CHUTUNG, HSINCHU, TAIWAN, R.O.C.
	代表人姓名	翁政義 CHENGYI WENG

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：非侵入性藥物肝毒性監測儀器系統及其用途）

本發明係有關用於藥物肝毒性之非侵入性監測儀器系統，以及其用於監測因藥物所引發之肝毒性或肝功能不正常之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：NON-INVASIVE APPARATUS SYSTEM FOR MONITORING DRUG HEPATOTOXICITY AND USES THEREOF）

The invention relates to a non-invasive apparatus system for monitoring drug hepatotoxicity, and its uses in monitoring drug-induced hepatotoxicity and abnormal liver function.

裝 訂 線

O:\PD\PD0043.DOC\SU

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

國（地區）　申請專利，申請日期：　　　案號：　　　，□有　□無主張優先權

本案在向中華民國提出申請前未曾向其他國家提出申請專利。

有關微生物已寄存於：　　　　寄存日期：　　　　，寄存號碼：

O:\PD\PD0049.DOC\SU

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（ 1 ）

發明範圍

本發明係有關於藥物肝毒性之非侵入性監測儀器系統，及應用此系統於監測因藥物所引發之肝毒性或肝功能不正常之用途。

發明背景

世界人口近年來已有逐漸老年化之趨勢，隨著罹患老年慢性病人口增加，全世界各藥廠相繼推出新藥，以改善其生活品質。然而最近不少已上市或即將上市之新藥，卻因為少數病人出現急性肝副作用（輕者停止服藥，重者進行肝臟移植，更重者死亡）而遭到禁賣的處分。由於此種突發性肝副作用與病人特殊體質或多重藥物相互作用有關，且其發生率極低（一般低於0.1%），醫生或病人並無法事先預知，而藥廠在進行臨床試驗期間也無法偵測到。為了維護極少數病人之生命安全，而必需召回一個對大多數病人有療效之新藥，實為醫療界眼前所遭遇之困境。

醫療界目前對於急性肝副作用仍束手無策。在新藥開發期間，藥廠可以利用動物及人體試驗評估該藥之肝毒性，通常只有低肝毒性之藥物才會申請及獲准上市。但此種肝毒性評估實驗有其侷限性，一般肝毒性實驗只針對該藥物或該藥物與其他藥物併用時之肝功能反應加以量測。然而，在新藥上市後病人可能同時服用各種其他並未包括在原臨床試驗之藥物，因而造成無法預期之副作用。另外，臨床試驗之病患人數一般在數十、數百或數千人之範圍內，依急性肝中毒案例發生率0.1%計算，未達一千人之

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 2 ）

人體試驗統計上將不會出現急性肝中毒病例，即使一萬人之試驗，也才有十個急性病例。此種低於1%之特殊病例，一般臨床結果均以"原因未明"為理由而剔除於正常分析討論之範圍，並未因此而放棄該藥上市的機會。美國大藥廠Pfizer最近召回之糖尿病新藥Rezulin，本來年產值達美金十億元左右，服用病人將近百萬，卻在肝中毒病例發生後(數十人死亡或肝移植)依美國藥物食品管制局規定召回，原有之研發投資及後續之賠償訴訟等損失，均以美金億元計。可見藥物肝毒性不僅造成藥廠銷售利潤損失，而且還得負擔龐大訴訟賠償費用。

美國專利第5,730,138號利用一組儀器量測病人之動脈血壓波動，並以符立爾轉換法(Fourier Transform)計算出對應於心臟跳動基頻之各諧波頻率。該美國專利並宣稱所得之第一諧波代表肝臟之血液循環狀況及其功能，而其他諧波則代表身體其他器官。然而，該案之目的主要在於診斷病人之血液循環系統，其對於判斷該病人之肝功能是否正常時，必需將其肝臟諧波特性與正常人作比對。

上述先前技藝並未揭示或建議如何防止藥物引起之急性肝副作用。目前藥廠為降低急性肝副作用發生案例，常要求病人每月或隔月抽血，施行肝功能檢測，此檢測通常包括血液中之肝酵素(AST【又稱SGOT】、ALT【又稱SGPT】)及膽黃素(Bilirubin)之量測。當此三數值之一高於正常值並達一定水平時(一般為正常值之2-3倍)，醫生便指示病人停止用藥，由於急性肝中毒可以在數日或數星期內發

裝

訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 3 ）

生，按月或隔月檢查，雖可降低病例數目，卻無法有效抑止，另血液肝功能檢查不僅提高醫療成本，且造成服藥病人諸多痛苦（抽血）及不便（檢驗所來回等）。

本發明人發現，利用非侵入式壓力感應器及其儀器系統，可以測得病人服藥前之血壓脈波基線（Baseline）及服藥期間之血壓脈波波型改變。此改變之特性可於該藥臨床實驗時測得。本發明人進一步發現，只要定期監控服藥期間此血壓波型特性之改變量，便可以早期測得病人在服用藥物期間肝臟是否受到中毒或發炎等病變。由於藥物進入人體後，通常須經由肝臟分解或轉換才能排出體外，如果藥物對肝細胞產生毒性或破壞，造成發炎，則流向肝臟動脈的血液流量會比正常狀況下多，以提供新的氧氣需求，並支援肝細胞再生。此外，中毒、發炎而腫大的肝細胞及其周圍組織會造成肝臟內部血流阻力增加，導引腸胃靜脈血液進入肝臟之門靜脈因通路不暢而產生門靜脈高血壓（Portal Hypertension）及腹部靜脈床（Splanchnic Venous bed）壓力上升。為舒解上升之血壓，自律神經系統及區域組織細胞旋即釋放血管擴充因子（Vasodilating factors），造成周邊血管擴充，由於人體靜脈與動脈係以心臟為中心，交互連結，形成迴路，以上各項血液動力學的改變，均會造成動脈血壓波型之對應改變，因此動脈血壓波型之量測及其改變量之監控，可作為藥物急性肝副作用預防之理論及技術基礎，而血壓波型改變量之特性及其範圍，可經由藥物人體臨床實驗結果測得，並據此規範何種狀況下肝功能為異

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝　訂　線

五、發明說明（ 4 ）

常，應即提出預警或停止吃藥。本發明判斷肝功能是否異常，係依該病人服藥前後之血壓波型之改變作比對，而非與其他正常人作比對。此外，本發明之系統裝置可方便於係居家使用，所得數據可透過各種傳輸方式（電話、網路、無線通訊等）傳至醫生處，因此除可降低醫療成本外，還可降低病人之痛苦及不便。

發明概要

為防止急性肝中毒所產生的副作用，本發明提供一種使病人在藥物服用期間，可以隨時監測其肝功能之裝置與方法。由於該裝置可供病人居家使用，並可在肝副作用發生初期即發現而提出預警，因而可達到防止嚴重肝中毒病例發生之功用及目的。

圖式簡要說明

圖1係顯示本發明較佳實施態樣之示意圖。

圖2係顯示正常人手橈動脈血壓波型範例。

圖3係顯示正常中老年人手橈動脈血壓波型範例。

圖4係顯示急性肝炎病患手橈動脈血壓波型範例。

圖5係顯示編號A狗隻之前腳動脈血壓波型（未服藥前－基準線）。

圖6係顯示編號A狗隻之前腳動脈血壓波型（服藥後12小時）。

圖7係顯示編號B狗隻之前腳動脈血壓波型（未服藥前－基準線）。

圖8係顯示編號B狗隻之前腳動脈血壓波型（服藥後12小

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)
裝 訂 線

五、發明說明（ 5 ）

時）。

圖9係顯示代號A病人發病期之血壓波型。

圖10係顯示代號A病人復原後之血壓波型。

圖11係顯示代號B病人發病期之血壓波型。

圖12係顯示代號B病人復原後之血壓波型。

本發明之詳細說明

本發明係關於一種利用非侵入性技術測量肝毒性或肝功能不正常之儀器系統，其主要包括(a)測量動脈血壓脈波之感應器，並產生代表血壓脈波之電波；及(b)接受來自(a)之電波之分析器，其可依數學方法計算出該電波之波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數。

根據本發明之儀器系統，可利用已知數學公式及特定電腦軟體或人腦判讀及計算，得知如圖二所示一般正常人之手橈動脈血壓波型之各參數，包括波型參數(波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點，次波谷點)，時間參數(T1至T6)，壓力參數(P1至P6)，斜角參數(D1至D9)，面積參數(A1至A10)，及比例參數(RT1至RT5，RP1至RP2，RA1至RA5)等。手橈動脈血壓波為一週期波，其一般波型特性可先依習知生理學及血液動力學解釋，血壓波型之起始點(圖二之A點)係當心房(Atria)開始收縮之時，此收縮造成之微小波動，只有在年輕人或受測者具有高彈性之動脈及心閥時才可觀察到。心房收縮之後，心室

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明(6)

(Ventricles)緊接著也收縮，並急速射血通過大動脈(Aorta)。此時，血壓波呈急速上升趨勢(A至B點)，B點代表波型之主峰點，也是血壓波之最大值，一般稱為收縮壓(Systolic Pressure)。由於大動脈係彈性組織，高壓血液通過時急速擴大，但當射血接近結束時(C點)，其彈性造成血管輕微反縮，而產生波型之第二波峰(D點)。心室射血結束，心室與大動脈之間之大動脈瓣膜(心閥，Aortic Valve)突然關閉(E點，又稱為Dicrotic Notch)，原來部分流向心室之血液被截止，撞擊大動脈瓣膜，並回流至大動脈，造成血壓再次上升，並產生第三波(F點)。此後，心臟持續鬆弛，血流逐漸從大動脈流至動脈及其分支，血壓也持續下降，到達最低點(G)，G點也稱為舒張壓(Diastolic Pressure)。圖二之G點是下一個心跳或血壓波之起始點，也就是等於上一波之A點，從此血壓波再次重覆不息。

圖三則顯示一般正常中老年人手橈動脈血壓波型，其與圖二之主要不同處在於第二波峰(圖二之CDE或圖三之BC點之間)不明顯，只呈現一微小肩膀型波動，一般推斷這是因為中老年人之動脈彈性下降之故，也因此，波峰數由3減為2，除此之外，各項參數仍可明確定義並計算，如圖三所示。非正常血壓波型種類繁多，圖四顯示一急性肝炎病例所得之手橈動脈血壓波型，該病人之波峰數已降為一個，除了一個寬廣的主波峰外，大動脈瓣膜關閉後所產生之波動只形成一肩膀型波動，而非一個波峰(C點附近)，然而各項波型參數仍可明確定義並計算。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 7 ）

本發明所指之肝毒性或肝功能不正常，泛指一般判斷肝功能所檢測之指數，例如血清麩酸草酸轉胺酶(SGOT，又稱AST)、血清麩丙酮酸轉胺酶(SGPT，又稱ALT)、鹼性磷酸酶(ALK-P)、麩酸轉酸酶(r-GT)等數值，高於或低於一般熟習此項技術者所認定之標準值者。例如，SGPT之標準值為0至40，當SGPT值偏高時，表示可能有急慢性肝炎、酒精性肝障礙、肝硬化等情形。

根據本發明，其中該測量動脈血壓脈波之感應器可為，但非限於壓力感應器。該壓力感應器可為任何習知用於量測血壓脈波之感應器，例如利用壓電片(Pressure Sensor)或拉力測量儀(Strain Gauge)之感應器。而壓電片之構造可為，但非限於壓阻式(Piezo-resistive)或壓電式(Piezo-electrical)。該感應器可為適合置於病人各部位皮膚表面而量測動脈脈波者，例如：頭部、頸部、手指、手腕、手臂及股部，或肩膀，大腿，小腿，腳部等部位，其中較佳為配帶於手腕並量測手橈動脈之血壓脈波之裝置。

根據本發明，其中該接受來自感應器電波之分析器可為，但非限於一般小型電腦或示波器，而內含軟硬體元件，其可將傳自感應器之血壓脈波訊號加以接收、儲存、分析及顯示。該分析器係可利用任何習知方法(例如De Boer等人(1987)、Yang等人(1995)或中華民國公告號第363404號專利所述者)將感應器所測得血壓脈波，以已知數學公式及特定軟體程式，計算出如圖二，圖三，及圖四所示之各波型參數，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 8 ）

參數，比例參數，及其他具明確數學定義，可定性或定量描述所測得之波型特性等參數。較佳地，該軟體元件可紀錄並比較病人服藥前及服藥期間血壓波型之各參數之頻率之變化。

根據本發明，其中該分析器進一步包含一顯示器，其可顯示紀錄於分析器中之分析數據及結果。該顯示板可為，但不限定為液晶顯示器LCD，示波器，數位顯示板LED(Light-emitting diode)，電腦顯示器CRT(cathode-ray tube)或印表機。

根據本發明，其中該分析器進一步包括可將量測及分析所得結果之訊息傳輸至醫院或醫生端之裝置，且該裝置進一步包括可接收由醫院或醫生端所傳輸之訊息。該訊息傳輸裝置可藉由有線或無線之方式傳輸訊息，其可為電話、網路衛星及無線通訊等傳輸方式。

根據本發明，若必要時，該分析器可具有發出警告之訊號之警告裝置。該警告訊號可為聲音或視覺之訊號。該警告裝置可根據分析器所分析之結果或醫院或醫生所傳輸之訊息發出警告訊號。該警告裝置可為，但不限定為聲音、顯示器上之文字或圖形或閃爍燈等。

根據本發明之監測藥物肝毒性或肝功能不正常之非侵入性儀器系統之較佳實施態樣，其包括：

一腕式血壓脈波量測器，其利用壓力感應元件將病患手橈動脈之血壓脈波轉換成波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 9 ）

力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數；

一床邊記錄分析器，可接收、放大、過濾及類比-數位轉換來自血壓脈波量測器之電波，其中該分析器包括一小型電腦，負責記錄血壓脈波並分析肝臟諧波之頻率、振幅及相角；及

一資訊伺服器及終端機，可將來自分析器之資料傳輸至醫院或診所供醫生判讀，並回傳醫生之指示至病患端之床邊記錄分析器。

本發明另提供一種用於監測藥物引發之肝毒性或肝功能不正常之方法，其包括於藥物服用之前後分別利用本發明之儀器系統偵測並計算出血壓脈波之波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數；若藥物服用前後，其中該任一或某些參數值之變化量低於某一預定數值，表示該藥物並未引發肝功能副作用；若其中該任一或某些參數值之變化量介於某兩預定數值之間，表示藥物已引發相當程度之肝功能變化；若其中該任一或某些參數值之變化量高於某預定值，表示藥物已引發嚴重之肝功能變化。

根據本發明較佳之態樣，經由下示步驟可有效監測並防止藥物引發病患肝功能不正常之發生：

(I)定期量測病患服藥前及服藥期間之血壓波型之各特性參數值，其中之定期量測可為每天、每星期或其他特定期間；

O:\PD\PD0043.DOC\SU
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 10 ）

（II）依據步驟（I）中所得數據，算出服用藥物後所引起之肝功能改變，此改變包括服藥前後血壓波型中之波型參數，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數之變化；及

（III）將步驟（II）中所測得之數據變化依臨床實驗結果定義為三種範圍：

（a）低於某特定數值表示該藥物呈現正常作用；

（b）介於某兩數值之間表示該藥物已引起肝功能改變，應嚴密監控，並對病患及/或醫生發出預警；及

（c）高於某數值表示該藥物所引起肝功能之改變已嚴重影響患者健康，應立刻停止用藥。

根據本發明之儀器系統及方法，可便於供居家使用者，病患可每天以連續之方式偵測，所得數據可透過分析器中之訊息傳輸裝置傳至醫生處，以使醫生瞭解病患之狀況，並可進一步作適當之處置。本發明之一較佳實施態樣如圖1之示意圖所示，為該儀器系統包括一腕式血壓脈波量測器，其利用壓力感應元件將病患手橈動脈之血壓脈波轉換成電波，此電波訊號經放大、過濾及類比-數位轉換後，傳至床邊記錄分析器，此分析器含一小型電腦，負責記錄血壓脈波，分析代表肝功能之各特性參數值，並且將資料顯現於分析器之顯示板上及傳輸至醫院或診所，而醫院或診所端之病人資訊伺服器及終端機負責病患端傳來資訊之記錄、分析比對及回傳醫生之指示至病患端之床邊記錄分析器。

裝
訂
線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

五、發明說明(11)

根據本發明之監控系統，當新藥進行人體臨床試驗時，於病人吃藥前及吃藥期間均進行血液肝功能(AST及ALT肝酵素；也可加測膽黃素)檢驗，同時亦進行血壓脈波量測。如果血液檢驗數據與血壓脈波數據具高度關連性(例如AST及ALT升高，表示肝發炎或中毒而血壓波型之某些特性參數也對應性地升高或降低)，則可將此數據提供給衛生主管機關，以得到非侵入式血壓脈波量測取代每月(或隔月)血液檢測之許可。當新藥上市時，服藥病人只需每日在居家使用本發明之監控系統，逐日比較各參數值，當參數值超過正常值之範圍並達一定數值時(由藥廠及醫生依臨床數據決定)，監控系統即發出警告訊號，要求病人停止服藥，並立即進行完整肝功能檢驗。

上述用於本發明儀器系統之各種儀器、設備及元件等，僅為達成所需功能之例子而已，其他類似之元件，若能達到相似功能者，均可應用於本發明之儀器系統中。例如量測人體血壓脈波，也可以在手橈動脈以外之其他動脈量得。又如床邊記錄分析器也可透過事先裝置之軟體，直接提供副作用之警訊，不需將病人資料傳至醫院/診所。又如圖二、三及四所示之各波型參數定義，僅為較明顯之範例而已，其他具明確數學定義，可定性或定量描述血壓波型及其變化者，均可作為監控之參數。

茲以下示實施例進一步說明本發明之可實施性，俾使本發明技術內容更加具體，然非欲以侷限本發明之範圍。其他熟習該項技術者基於習知技藝之教示而可達成的本發明

裝
訂
線

五、發明說明（ 12 ）

之種種變化及改良，皆應歸屬本發明範疇。

實例1：藥物改變肝功能之監測—狗隻實驗

成年狗兩隻，重12及15公斤，其中第一隻(編號A)接受500毫克/公斤體重之乙醯胺基酚(Acetaminophen)口服液(溶於水中)；第二隻(編號B)則接受較高(1200毫克/公斤體重)之乙醯胺基酚皮下注射之劑量，在注射麻醉劑(Nembutal)及接上呼吸輔助器之後，將狗隻的前腳削毛後開刀插入動脈血壓感應器。前腳(Brachial Position)動脈血壓波型以連續方式每分鐘100個數據經由電腦紀錄及分析，每隻狗在手術後但未服用或注射藥物前先量測兩小時之血壓波型，作為基準線(Baseline)，服用或注射藥物後，再連續監錄血壓波型，以作為藥物肝毒性之分析，另從動脈插管中，定期取出血液加以分析，以判定肝毒性之程度，實驗結果如下列表一至表八及圖五至圖八所示。

表一：編號A狗隻血液檢驗結果

試驗條件	基準線	施藥後 1小時	施藥後 6小時	施藥後 12小時
AST (SGOT); IU/升	37	35	33	45
ALT (SGPT); IU/升	28	25	23	24
總膽黃素 MG/DL	0.2	0.3	0.2	0.2

表二：編號A狗隻之血壓波型(未服藥前–基準線)

各參數值分析結果

波型參數	時間參數 (秒)	壓力參數 (mmHg)	斜角參數 (mmHg/秒)	面積參數 (秒*mmHg)	比例參數
波峰數 = 2	T1 = ab = 0.06	P1 = Aa = 148	D1 = (Bb-Aa)/ab = 750	A1 = AabB = 10	RT1 = ab/ae = 0.16

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 13 ）

主波峰點＝B	T2 = bc = 0.10	P2 = Bb =193	D2 = (Bb-Cc)/bc = 390	A2 = BbcC = 17	RT2 = ac/ae = 0.42
主波谷點＝A或E	T3 = cd = 0.05	P3 = Cc = 154	D3 = (Dd-Cc)/cd = 300	A3 = CcdD = 8	RT3 = ad/ae = 0.55
次波峰點＝D	T4 = de = 0.17	P4 = Dd = 169	D4 = (Dd-Ee)/de = 120	A4 = DdeE = 27	RP1 = Dd/Bb = 0.98
次波谷點＝C	T5 = ae = 0.38	P5 = Ee = 148	D5 = D1+D2 = 1140	A5 = A1+A2 = 27	RA1 = A6/A5 = 1.30
			D6 = D3+D4 = 420	A6 = A3+A4 = 35	RA2 = A5/A7 = 0.44
				A7 = A5+A6 = 62	RA3 = A6/A7 = 0.56

表三：編號A狗隻之血壓波型(服藥後12小時)

各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數(秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.05	P1 = Aa = 149	D1 = (Bb-Aa)/ab = 92	A1 = AabB = 9	RT1 = ab/ae = 0.12
主波峰點＝B	T2 = bc = 0.11	P2 = Bb =195	D2 = (Bb-Cc)/bc = 350	A2 = BbcC = 19	RT2 = ac/ae = 0.40
主波谷點＝A或E	T3 = cd = 0.04	P3 = Cc = 156	D3 = (Dd-Cc)/cd = 420	A3 = CcdD = 7	RT3 = ad/ae = 0.49
次波峰點＝D	T4 = de = 0.21	P4 = Dd = 173	D4 = (Dd-Ee)/de = 110	A4 = DdeE = 34	RP1 = Dd/Bb = 0.89
次波谷點＝C	T5 = ae = 0.41	P5 = Ee = 149	D5 = D1+D2 = 1270	A5 = A1+A2 = 28	RA1 = A6/A5 = 1.46
			D6 = D3+D4 = 530	A6 = A3+A4 = 41	RA2 = A5/A7 = 0.41
				A7 = A5+A6 = 69	RA3 = A6/A7 = 0.59

表四：編號A狗隻之血壓波型服藥前後

各參數變化量分析結果

波型參數	時間參數變化量(秒)	壓力參數變化量(mmHg)	斜角參數變化量(mmHg/秒)	面積參數變化量(秒*mmHg)	比例參數變化量
波峰數＝2	T1 = ab = -16.7	P1 = Aa = 0.7	D1 = (Bb-Aa)/ab = 22.7	A1 = AabB = -10.0	RT1 = ab/ae = -25.0
主波峰點＝B	T2 = bc = 10.0	P2 = Bb =1.0	D2 = (Bb-Cc)/bc = -10.2	A2 = BbcC = 11.8	RT2 = ac/ae = -5.0
主波谷點＝A或E	T3 = cd = -20.0	P3 = Cc = 1.3	D3 = (Dd-Cc)/cd = 40.0	A3 = CcdD = -12.5	RT3 = ad/ae = -11.0
次波峰點＝D	T4 = de = 23.5	P4 = Dd = 2.4	D4 = (Dd-Ee)/de = -8.3	A4 = DdeE = 25.9	RP1 = Dd/Bb = 9.2
次波谷點＝C	T5 = ae = 7.9	P5 = Ee = 0.7	D5 = D1+D2 = 11.4	A5 = A1+A2 = 3.7	RA1 = A6/A5 = 12.3
			D6 = D3+D4 = 26.2	A6 = A3+A4 = 17.1	RA2 = A5/A7 = -6.8
				A7 = A5+A6 = 11.3	RA3 = A6/A7 = 5.3

O:\PD\PD0049.DOC\SU
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明説明（ 14 ）

參數變化量定義為：（服藥後參數值－服藥前參數值）／服藥前參數值＊100％

表五：編號B狗隻血液檢驗結果

試驗條件	基準線	施藥後 1小時	施藥後 6小時	施藥後 12小時
AST (SGOT); IU／升	41	38	198	298
ALT (SGPT); IU／升	32	33	37	47
總膽黃素 MG/DL	0.2	0.2	0.2	0.2

表六：編號B狗隻之血壓波型(未服藥前–基準線)

各參數值分析結果

波型參數	時間參數 (秒)	壓力參數 (mmHg)	斜角參數 (mmHg/秒)	面積參數 (秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝3	T1 = ab = 0.05	P1 = Aa = 107	D1 = (Bb-Aa)/ab = 860	A1 = AabB = 6.4	RT1 = ab/ag = 0.07
主波峰點＝B	T2 = bc = 0.04	P2 = Bb =150	D2 = (Bb-Cc)/bc = 680	A2 = BbcC = 5.5	RT2 = ac/ag = 0.13
主波谷點=A或 G	T3 = cd = 0.04	P3 = Cc = 123	D3 = (Dd-Cc)/cd = 250	A3 = CcdD = 5.1	RT3 = ad/ag = 0.19
次波峰點＝D & F	T4 = de = 0.05	P4 = Dd = 133	D4 = (Dd-Ee)/de = 460	A4 = DdeE = 6.1	RT4 = ae/ag = 0.27
次波谷點＝C & E	T5 = ef = 0.05	P5 = Ee = 110	D5 = (Ff-Ee)/ef = 340	A5 = EefF = 5.9	RT5 = af/ag = 0.34
	T6 = fg = 0.45	P6 = Ff = 127	D6 = (Ff-Gg)/fg = 40	A6 = FfgG = 52.7	RP1 = Dd/Bb = 0.89
	T7 = ag = 0.67	P7 = Gg = 107	D7 = D1 +D2 = 1540	A7 = A1+A2 = 11.9	RP2 = Ff/Bb = 0.85
			D8 = D3 + D4 = 710	A8 = A3+A4 = 11.2	RA1 =A8/A7 = 0.94
			D9 = D5 +D6 = 380	A9 = A5 + A6 = 58.6	RA2 = A9/A7 = 4.92
				A10=A7 + A8 + A9 =81.7	RA3 = A7/A10 = 0.14
					RA4 = A8/A10 = 0.14
					RA5 = A9/A10 = 0.72

表七：編號B狗隻之血壓波型（服藥後12小時）

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 15 ）

各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數(秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.04	P1 = Aa = 16	D1 = (Bb-Aa)/ab = 2250	A1 = AabB = 2.44	RT1 = ab/ag = 0.17
主波峰點＝B	T2 = be = 0.06	P2 = Bb = 106	D2 = (Bb-Ee)/be = 1383	A2 = BbeE = 2.58	RT2 = ae/ag = 0.42
主波谷點＝A或G	T3 = ef = 0.05	P3 = Ee = 23	D3 = (Ff-Ee)/ef = 420	A3 = EefF = 1.68	RT3 = af/ag = 0.63
次波峰點＝F	T4 = fg = 0.09	P4 = Ff = 44	D4 = (Ff-Gg)/Fg = 311	A4 = FfgG = 2.70	RP1 = Ff/Bb = 0.42
次波谷點＝E	T5 = ag = 0.24	P5 = Gg = 16	D5 = D1 +D2 = 3633	A5 = A1+A2 = 5.02	RA1 =A6/A5 = 0.87
			D6 = D3 + D4 = 731	A6 = A3+A4 = 4.38	RA2 = A5/A7 = 0.53
				A7 = A5 + A6 = 9.40	RA3 = A6/A7 = 0.47

表八：編號B狗隻之血壓波型 服藥前後各參數變化量分析結果

波型參數	時間參數變化量(%)	壓力參數變化量(%)	斜角參數變化量(%)	面積參數變化量(%)	比例參數變化量(%)
波峰數＝2	T1 = ab = -20	P1 = Aa = -85	D1 = (Bb-Aa)/ab = 162	A1 = AabB = -62	RT1 = ab/ag = 143
主波峰點＝B	T2 = be = -54	P2 = Bb = -25	D2 = (Bb-Ee)/be = 349	A2 = BbeE = -85	RT2 = ae/ag = 55
主波谷點＝A或G	T3 = ef = 0	P3 = Ee = -79	D3 = (Ff-Ee)/ef = 23	A3 = EefF = -72	RT3 = af/ag = 85
次波峰點＝F	T4 = fg = -80	P4 = Ff = -65	D4 = (Ff-Gg)/Fg = 677	A4 = FfgG = -95	RP1 = Ff/Bb = -51
次波谷點＝E	T5 = ag = -64	P5 = Gg = -85	D5 = D1 +D2 = 211	A5 = A1+A2 = -47	RA1 =A6/A5 = 123
			D6 = D3 + D4 = 92	A6 = A3+A4 = -61	RA2 = A5/A7 = 89
				A7 = A5 + A6 = -84	RA3 = A6/A7 = -35

註：

(1)參數變化量定義為：(服藥後參數值－服藥前參數值)/服藥前參數值*100%；

(2)D2參數變化量係以服藥前參數值(Bb-Ee)/be=308與服藥後參數值D2(=1383)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

O:\PD\PD0043.DOC\SU

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 16 ）

(3)D6參數變化量係以服藥前參數值D9(=380)與服藥後參數值D6(=731)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(4)A2參數變化量係以服藥前參數值A2+A3+A4(=16.7)與服藥後參數值A2(=2.58)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(5)A3參數變化量係以服藥前參數值A5(=5.9)與服藥後參數值A3(=1.68)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(6)A4參數變化量係以服藥前參數值A6(=52.7)與服藥後參數值A4(=2.70)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(7)A5參數變化量係以服藥前參數值A1+A2+A3+A4(=9.4)與服藥後參數值A5(=5.02)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(8)A6參數變化量係以服藥前參數值A8(=11.2)與服藥後參數值A6(=4.38)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(9)A7參數變化量係以服藥前參數值A9(=58.6)與服藥後參數值A7(=9.40)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(10)RT2參數變化量係以服藥前參數值RT4(=0.27)與服藥後參數值RT2(=0.42)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 17 ）

(11)RT3參數變化量係以服藥前參數值RT5(=0.34)與服藥後參數值RT3(=0.63)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(12)RP1參數變化量係以服藥前參數值RP2(=0.85)與服藥後參數值RP1(=0.42)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(13)RA1參數變化量係以服藥前參數值(A7+A8)/A9(=0.39)與服藥後參數值RA1(=0.87)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(14)RA2參數變化量係以服藥前參數值(A7+A8)/A10(=0.28)與服藥後參數值RA2(=0.53)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(15)RA3參數變化量係以服藥前參數值RA5(=0.72)與服藥後參數值RA3(=0.47)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義。

本實驗所使用之藥物乙醯胺基酚已知過量服用時會造成肝中毒副作用。編號A狗隻係以口服餵食500毫克/公斤，因經過腸胃消化吸收作用，其有效血液劑量較低，從表一之血液檢驗結果可看出其對肝產生之毒性極為輕微，最具代表肝毒性的AST(SGOT)、ALT(SGPT)及膽黃素並未偏離基準線，而其中AST(SGOT)(其升高可能係肝細胞發炎或其他細胞壞死)在服藥後12小時也僅微升至45 IU/升而已。代表編號A狗隻服藥前的圖五及服藥後12小時的圖六兩者之血壓波型並無大幅度改變，兩者的波峰數均為

O:\PD\PD0043.DOC\SU
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 18 ）

2，且波型近乎相同。同樣地，編號A狗隻服藥前血壓波型參數（表二）與服藥後參數（表三）兩者的差異（表四）並無大幅度改變，列於表四中之各參數變化量，僅有一個參數變化量（斜角參數D3）達40%，其餘皆低於此值。

相反地，編號B狗隻係以皮下注射1200mg/kg之相同藥物，由於其吸收良好及較高血液有效劑量，從血液檢查結果（表五）可看出該劑量已造成相當程度之肝毒性。AST(SGOT)從基準線41(IU/升)經12小時後升至298(IU/升)，ALT也升至47，因為是急性中毒實驗，膽黃素尚未明顯增加，服藥前之血壓波型（圖七）與服藥後12小時之血壓波型（圖八）已產生大幅改變，波峰數（臨床經驗顯示其為重要肝中毒參數之一）也從3減為2，服藥前血壓波型參數（表六）與服藥後（表七）兩者之變化量（表八）則比編號A狗隻大幅提高，列於表八中之各血壓波型參數中，有六個參數變化量超過100%，與血液檢查結果吻合，本例之實驗證實服藥前後血壓波型之分析與比較足以監測藥物肝毒性之發生，並可藉此對服藥者提出警告。

實例2：藥物肝毒性之監測—人體臨床實驗

中年病人兩位，經門診及住院後，均診斷為不明藥物引發急性肝炎，其中代號A病人之肝炎程度較輕，其ALT(SGPT)在入院時為120(IU/升)，經治療及休養後，出院前已降為42(IU/升)，接近正常值。該病人之生理訊號及血液檢驗結果如表九所示。

表九：代號A病人生理訊號及血液檢驗結果

試驗條件	發病期	復原後
脈搏（次/分鐘）	76	65

O:\PD\PD0049.DOC\SU
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

五、發明說明（ 19 ）

收縮壓 (mmHg)	110	105
舒張壓 (mmHg)	70	70
體溫 (℃；耳溫)	36.5	36.0
ALT (SGPT)；IU/升	120	42
總膽黃素MG/DL	0.5	0.4

另一代號B病人之肝炎程度較嚴重，其ALT在入院時為603(IU/升)，經治療及休養後，出院前已降為36(IU/升)，接近正常值，該病人之生理訊號及血液檢驗結果如表十所示。

表十：代號B病人生理訊號及血液檢驗結果

試驗條件	發病期	復原後
脈搏 (次/分鐘)	75	64
收縮壓 (mmHg)	120	120
舒張壓 (mmHg)	80	80
體溫 (℃；耳溫)	36.0	36.5
ALT (SGPT)；IU/升	603	36
總膽黃素MG/DL	2.5	0.3

兩位病人在住院期間也接受非侵入式血壓波型量測，該量測系統含一個配帶於手橈動脈處之壓電片(pressure sensor，美國Entran公司EPN model)，提供壓電片氣壓來源的腕式生理監視器(內含空氣幫浦、氣閥、氣壓計、訊號擷取與處理、電路、中央處理器、記憶體，及無線傳輸等元件，為實驗室自製)，一台PC電腦(內含無線接收模組、血壓波型訊號接收、儲存及分析軟體)，及一個LCD顯示器。

代號A病人發病期(入院當日測得)之血壓波型及其參數如圖九及表十一所示，該血壓波型比起一般正常中老年人血壓波型(圖三)，已產生相當程度改變，但住院療養後，其波型(圖十一)已較接近一般正常波型，比較該病人發病

裝
訂
線

五、發明說明（ 20 ）

期之血壓波型參數（表十一）與復原後之參數（表十二），可以發現兩者之差異（表十三）已具一定程度改變，但從血液ALT（最高時120 IU/升）來看，肝炎的程度尚屬輕微，一般臨床醫師在ALT升高至正常值之三至四倍（及90至130 IU/升之範圍）時，便會要求病人暫停服用藥物，並嚴格觀察肝炎是否逐漸消失或繼續惡化，表十三所列之各參數中，最高變化量為110%（斜角參數D4），但壓力參數變化量（1至8%）及比例參數變化量（2至24%）仍屬低程度，該病人及其他類似病例之臨床數據顯示，此種程度之血壓波型參數變化已造成明顯肝中毒，應對醫生及病人提出警告，並考慮停止各種用藥。

表十一：代號A病人發病期之血壓波型各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數(秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.17	P1 = Aa = 69	D1 = (Bb-Aa)/ab = 235	A1 = AabB = 15	RT1 = ab/ae = 0.22
主波峰點＝B	T2 = bc = 0.19	P2 = Bb =109	D2 = (Bb-Cc)/bc = 100	A2 = BbcC = 19	RT2 = ac/ae = 0.46
主波谷點＝A或E	T3 = cd = 0.07	P3 = Cc = 90	D3 = (Dd-Cc)/cd = 14	A3 = CcdD = 6	RT3 = ad/ae = 0.54
次波峰點＝D	T4 = de = 0.36	P4 = Dd = 91	D4 = (Dd-Ee)/de = 61	A4 = DdeE = 29	RP1 = Dd/Bb = 0.83
次波谷點＝C	T5 = ae = 0.79	P5 = Ee = 69	D5 = D1+D2 = 335	A5 = A1+A2 = 34	RA1 = A6/A5 = 1.03
			D6 = D3+D4 = 75	A6 = A3+A4 = 35	RA2 = A5/A7 = 0.49
				A7 = A5+A6 = 69	RA3 = A6/A7 = 0.51

表十二：代號A病人復原後之血壓波型各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數(秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.17	P1 = Aa = 70	D1 = (Bb-Aa)/ab = 200	A1 = AabB = 15	RT1 = ab/ae = 0.18

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 21 ）

主波峰點＝B	T2 = bc = 0.19	P2 = Bb =104	D2 = (Bb-Cc)/bc = 111	A2 = BbcC = 18	RT2 = ac/ae = 0.39
主波谷點＝A或E	T3 = cd = 0.09	P3 = Cc = 83	D3 = (Dd-Cc)/cd = 11	A3 = CcdD = 8	RT3 = ad/ae = 0.49
次波峰點＝D	T4 = de = 0.48	P4 = Dd = 84	D4 = (Dd-Ee)/de = 29	A4 = DdeE = 37	RP1 = Dd/Bb = 0.81
次波谷點＝C	T5 = ae = 0.92	P5 = Ee = 70	D5 = D1+D2 = 311	A5 = A1+A2 = 33	RA1 = A6/A5 = 1.36
			D6 = D3+D4 = 40	A6 = A3+A4 = 45	RA2 = A5/A7 = 0.42
				A7 = A5+A6 = 78	RA3 = A6/A7 = 0.58

表十三：代號A病人之血壓波型肝炎前後各參數變化量分析結果

波型參數	時間參數變化量(%)	壓力參數變化量(%)	斜角參數變化量(%)	面積參數變化量(%)	比例參數變化量(%)
波峰數＝2	T1 = ab = 0	P1 = Aa = 1	D1 = (Bb-Aa)/ab = 18	A1 = AabB = 0	RT1 = ab/ae = 22
主波峰點＝B	T2 = bc = 0	P2 = Bb = 5	D2 = (Bb-Cc)/bc = -10	A2 = BbcC = 6	RT2 = ac/ae = 18
主波谷點＝A或E	T3 = cd = -22	P3 = Cc = 8	D3 = (Dd-Cc)/cd = 27	A3 = CcdD = -25	RT3 = ad/ae = 10
次波峰點＝D	T4 = de = -25	P4 = Dd = 8	D4 = (Dd-Ee)/de = 110	A4 = DdeE = -22	RP1 = Dd/Bb = 2
次波谷點＝C	T5 = ae = -14	P5 = Ee = -1	D5 = D1+D2 = 8	A5 = A1+A2 = 3	RA1 = A6/A5 = -24
			D6 = D3+D4 = 88	A6 = A3+A4 = -22	RA2 = A5/A7 = 17
				A7 = A5+A6 = -12	RA3 = A6/A7 = -12

參數變化量定義為：（發病期參數值－復原後參數值）/復原後參數值*100%代號B病人發病期（圖十一及表十四）及復原後（圖十二及表十五）之血壓波型經比較分析（表十六），發現肝中毒程度較代號A病人為嚴重。血壓波型波峰數（代表肝副作用之重要參數之一）已從正常時（即復原後）之兩個降為發病期之一個，另外表十六之各參數變化量中，有三個等於或超過100%，與血液檢查之趨勢吻合，該病人及其他類似病例之臨床數據顯示，此種程度之血壓波型參

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 22 ）

數變化已造成嚴重肝副作用，應立即停止用藥，並接受治療。

表十四：代號B病人發病期之血壓波型各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.22	P1 = Aa = 80	D1 = (Bb-Aa)/ab = 182	A1 = AabB = 22	RT1 = ab/ad = 0.28
主波峰點＝B	T2 = bc = 0.13	P2 = Bb =120	D2 = (Bb-Cc)/bc = 115	A2 = BbcC = 15	RT2 = ac/ad = 0.44
主波谷點＝A或D	T3 = cd = 0.45	P3 = Cc = 105	D3 = D1 +D2 = 297	A3 = CcdD = 42	RA1 = A3/A4 = 1.14
次波谷點＝C	T4 = ad = 0.8	P4 = Dd = 80		A4 = A1+A2 = 37	RA2 = A4/A5 = 0.47
				A5 = A3 +A4 = 79	RA3 = A3/A5 = 0.53

表十五：代號B病人復原後之血壓波型各參數值分析結果

波型參數	時間參數(秒)	壓力參數(mmHg)	斜角參數(mmHg/秒)	面積參數(秒*mmHg)	比例參數
波峰數＝2	T1 = ab = 0.11	P1 = Aa = 80	D1 = (Bb-Aa)/ab = 364	A1 = AabB = 11	RT1 = ab/ae = 0.12
主波峰點＝B	T2 = bc = 0.23	P2 = Bb =120	D2 = (Bb-Cc)/bc = 91	A2 = BbcC = 25	RT2 = ac/ae = 0.36
主波谷點＝A或E	T3 = cd = 0.07	P3 = Cc = 99	D3 = (Dd-Cc)/cd = 0	A3 = CcdD = 7	RT3 = ad/ae = 0.44
次波峰點＝D	T4 = de = 0.53	P4 = Dd = 99	D4 = (Dd-Ee)/de = 36	A4 = DdeE = 47	RP1 = Dd/Bb = 0.83
次波谷點＝C	T5 = ae = 0.94	P5 = Ee = 80	D5 = D1+D2 = 455	A5 = A1+A2 = 36	RA1 = A6/A5 = 1.5
			D6 = D3+D4 = 36	A6 = A3+A4 = 54	RA2 = A5/A7 = 0.40
				A7 = A5+A6 = 90	RA3 = A6/A7 = 0.60

表十六：代號B病人之血壓波型肝炎前後各參數變化量分析結果

波型參數	時間參數變化量(%)	壓力參數變化量(%)	斜角參數變化量(%)	面積參數變化量(%)	比例參數變化量(%)
波峰數＝2	T1 = ab = 100	P1 = Aa = 0	D1 = (Bb-Aa)/ab = -50	A1 = AabB = 100	RT1 = ab/ad = 133
主波峰點＝B	T2 = bc = -43	P2 = Bb = 0	D2 = (Bb-Cc)/bc = 26	A2 = BbcC = -40	RT2 = ac/ad = 22
主波谷點＝A	T3 = cd = -25	P3 = Cc = 6	D3 = D1 +D2 = -40	A3 = CcdD = 17	RA1 = A3/A4 = -24

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

五、發明說明（ 23 ）

次波谷點 = C	T4 = ad = -15	P4 = Dd = 0		A4 = A1+A2 = 3	RA2 = A4/A5 = 18
				A5 = A3 +A4 = -12	RA3 = A3/A5 = -12

註：

(1)參數變化量定義為：(發病期參數值－復原後參數值)/復原後參數值＊100%；

(2)T3參數變化量係以復原後參數值T3+T4(=0.60)與發病期參數值T3(=0.45)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(3)T4參數變化量係以復原後參數值T5(=0.94)與發病期參數值T3(=0.80)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(4)D3參數變化量係以復原後參數值D5(=455)與發病期參數值D3(=297)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(5)A3參數變化量係以復原後參數值A5(=36)與發病期參數值A3(=42)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(6)A4參數變化量係以復原後參數值A5(=36)與發病期參數值A4(=37)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義；

(7)A5參數變化量係以復原後參數值A7(=90)與發病期參數值A5(=79)比較計算而得，以符合原參數變化量之定義。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

1. 一種用於監測藥物肝毒性或肝功能不正常之非侵入性儀器系統，其包括：
   (a) 測量動脈血壓脈波之感應器，並產生代表血壓脈波之電波；及
   (b) 接受來自(a)之電波之分析器，其可依數學公式計算出該電波之波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數。
2. 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該感應器為壓力感應器或一或多個電極片。
3. 根據申請專利範圍第2項之儀器系統，其中該壓力感應器為配帶於手腕並量測手橈動脈之血壓脈波之裝置。
4. 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，該分析器進一步包含一顯示器，其可顯示紀錄於分析器中之分析數據及結果。
5. 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該分析器包括一警告裝置以發出警告訊息。
6. 根據申請專利範圍第1項之儀器系統，其中該分析器進一步包括可將量測及分析所得結果之訊息傳輸至醫院或醫生端之裝置，且該裝置進一步包括可接收由醫院或醫生端所傳輸之訊息。
7. 根據申請專利範圍第6項之儀器系統，其中該訊息係藉由有線或無線之方式傳輸。
8. 一種用於監測藥物肝毒性或肝功能不正常之非侵入性儀器系統，其包括：

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)
裝 訂 線

六、申請專利範圍

一腕式血壓脈波量測器，其利用壓力感應元件將病患手橈動脈之血壓脈波轉換成波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數；

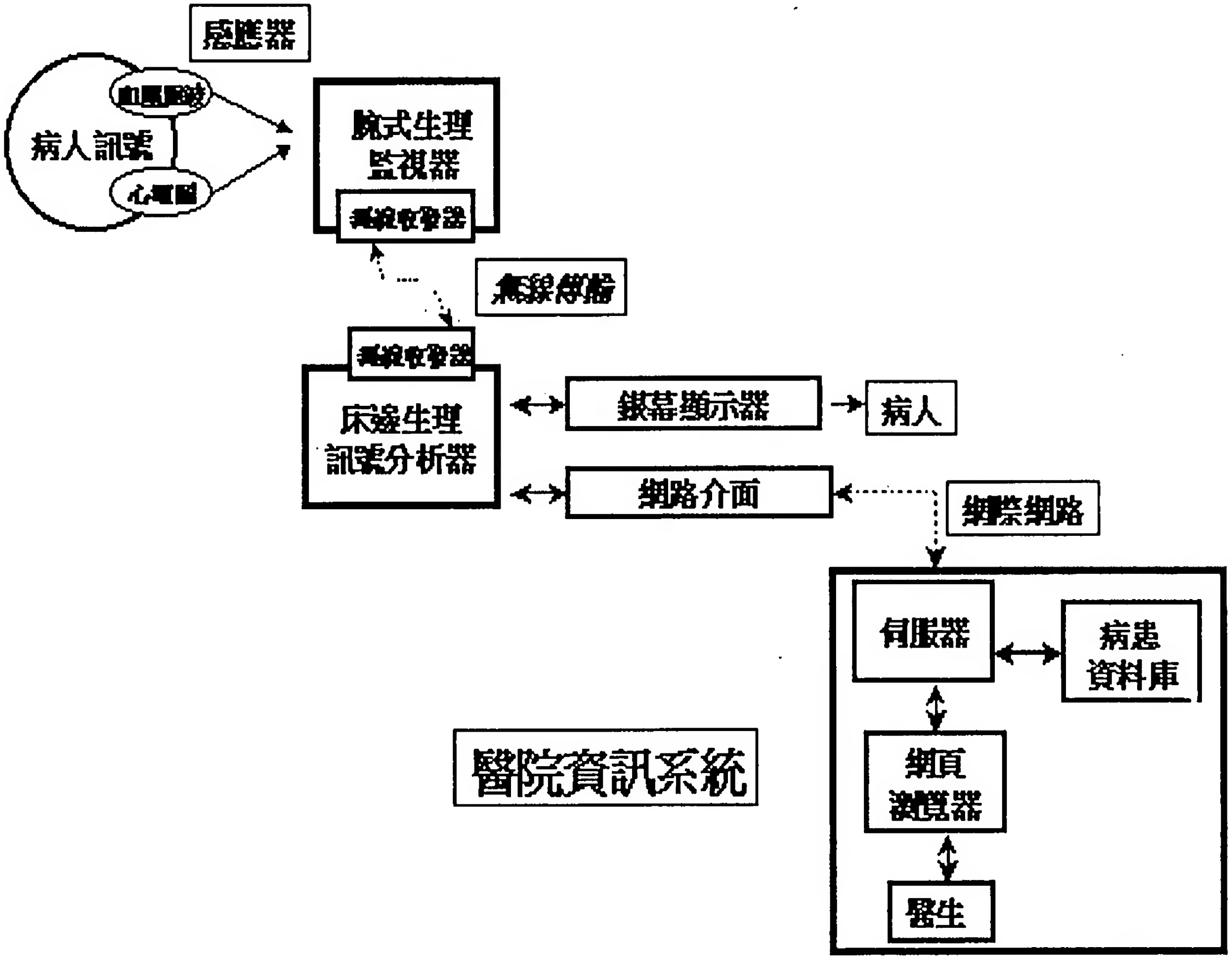
一床邊記錄分析器，可接收、放大、過濾及類比-數位轉換來自血壓脈波量測器之電波，其中該分析器包括一小型電腦，負責記錄血壓脈波並分析肝臟諧波之頻率、振幅及相角；及

一資訊伺服器及終端機，可將來自分析器之資料傳輸至醫院或診所供醫生判讀，並回傳醫生之指示至病患端之床邊記錄分析器。

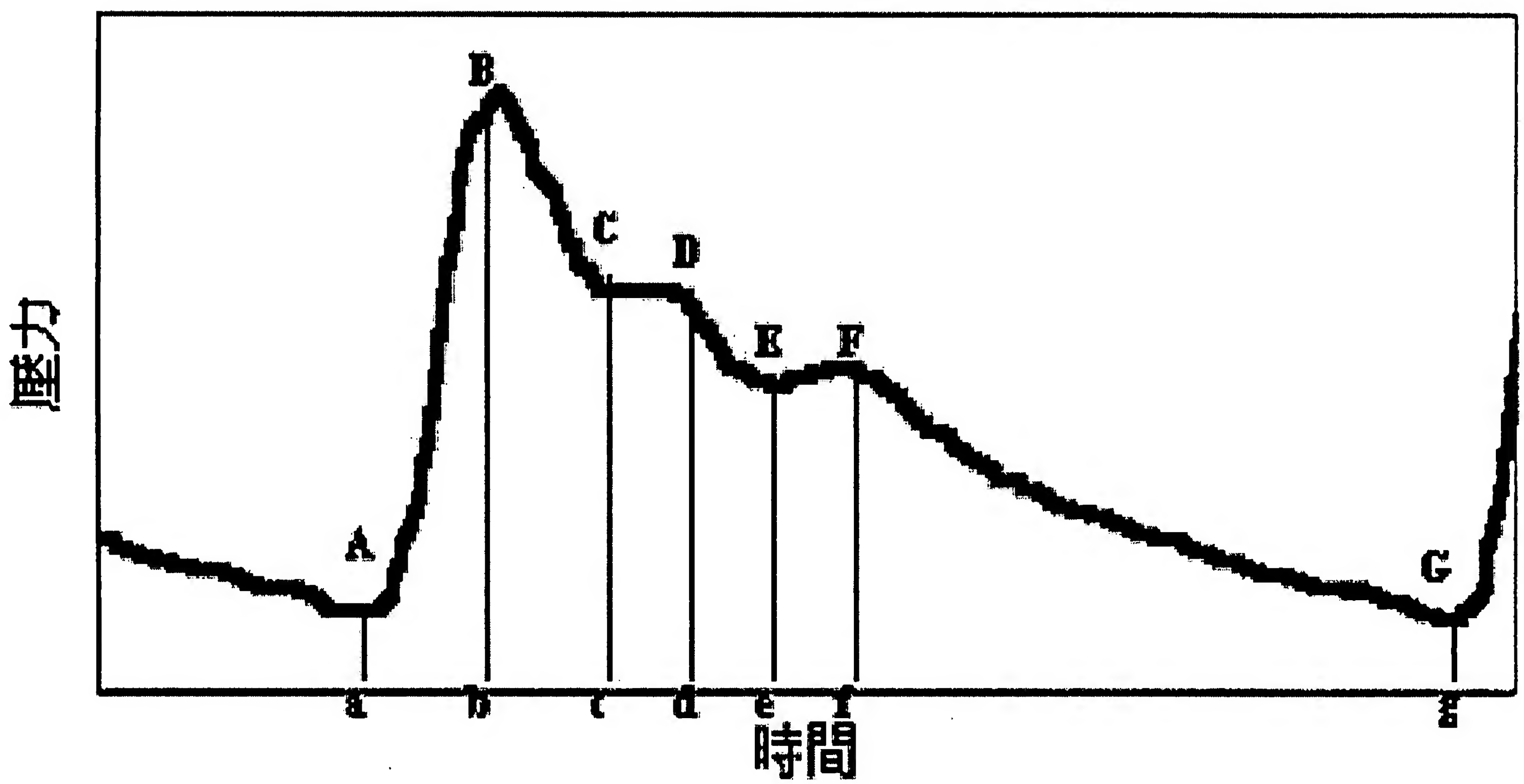
9.一種用於監測藥物引發之肝毒性或肝功能不正常之方法，該方法包括：於藥物服用之前後分別利用根據申請專利範圍第1至8項任一項之儀器系統偵測並計算出血壓脈波之波型參數(包括波峰數，主波峰點，主波谷點，次波峰點及/或次波谷點)，時間參數，壓力參數，斜角參數，面積參數及/或比例參數；若藥物服用前後，其中該任一或某些參數值之變化量低於某一預定數值，表示該藥物並未引發肝功能副作用；若其中該任一或某些參數值之變化量介於某兩預定數值之間，表示藥物已引發相當程度之肝功能變化；若其中該任一或某些參數值之變化量高於某預定值，表示藥物已引發嚴重之肝功能變化。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

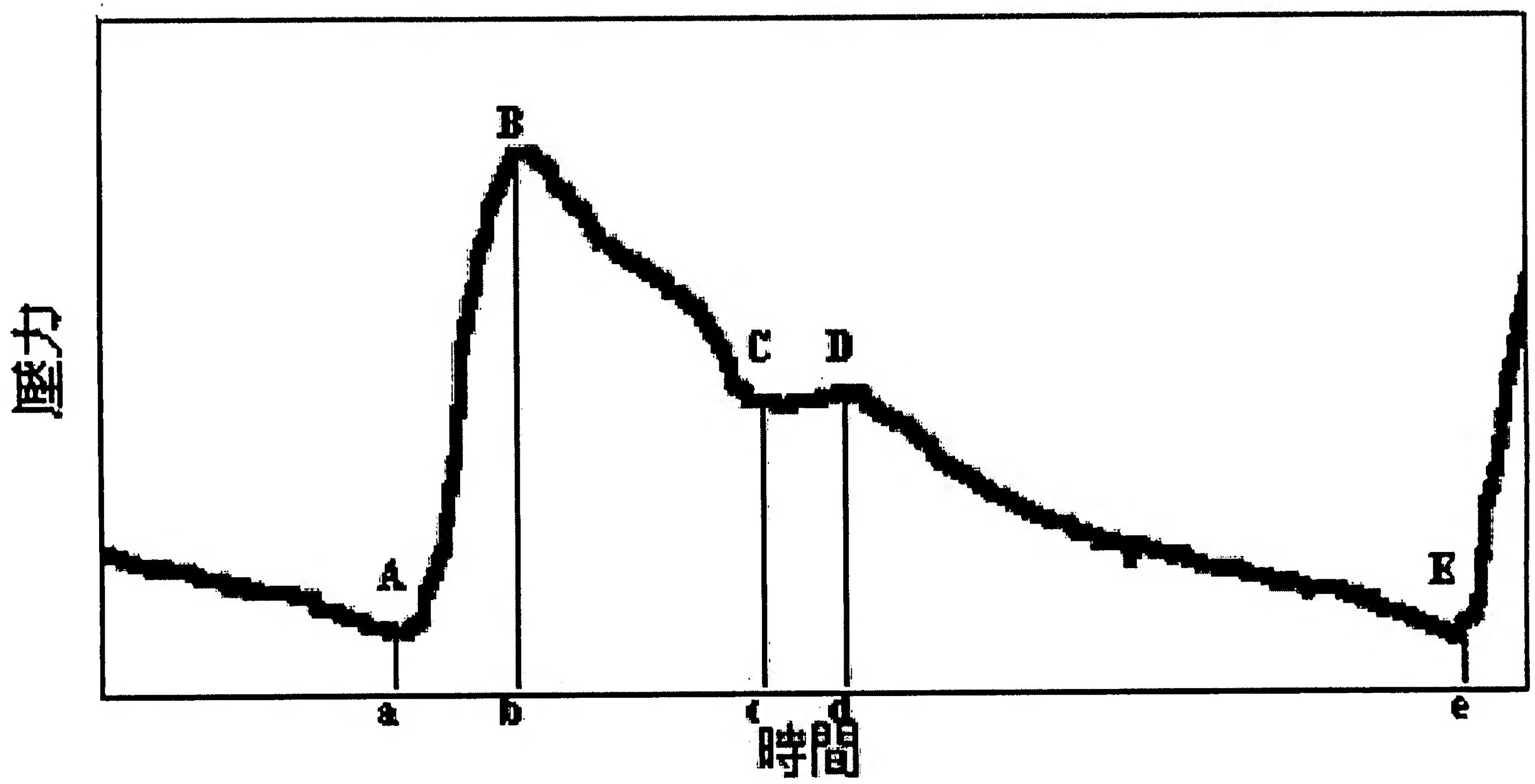
裝 訂 線


感應器
病人訊號
心電圖
腕式生理
監視器
無線傳輸
床邊生理
訊號分析器
螢幕顯示器
病人
網路介面
網際網路
伺服器
病患
資料庫
網頁
瀏覽器
醫生
醫院資訊系統

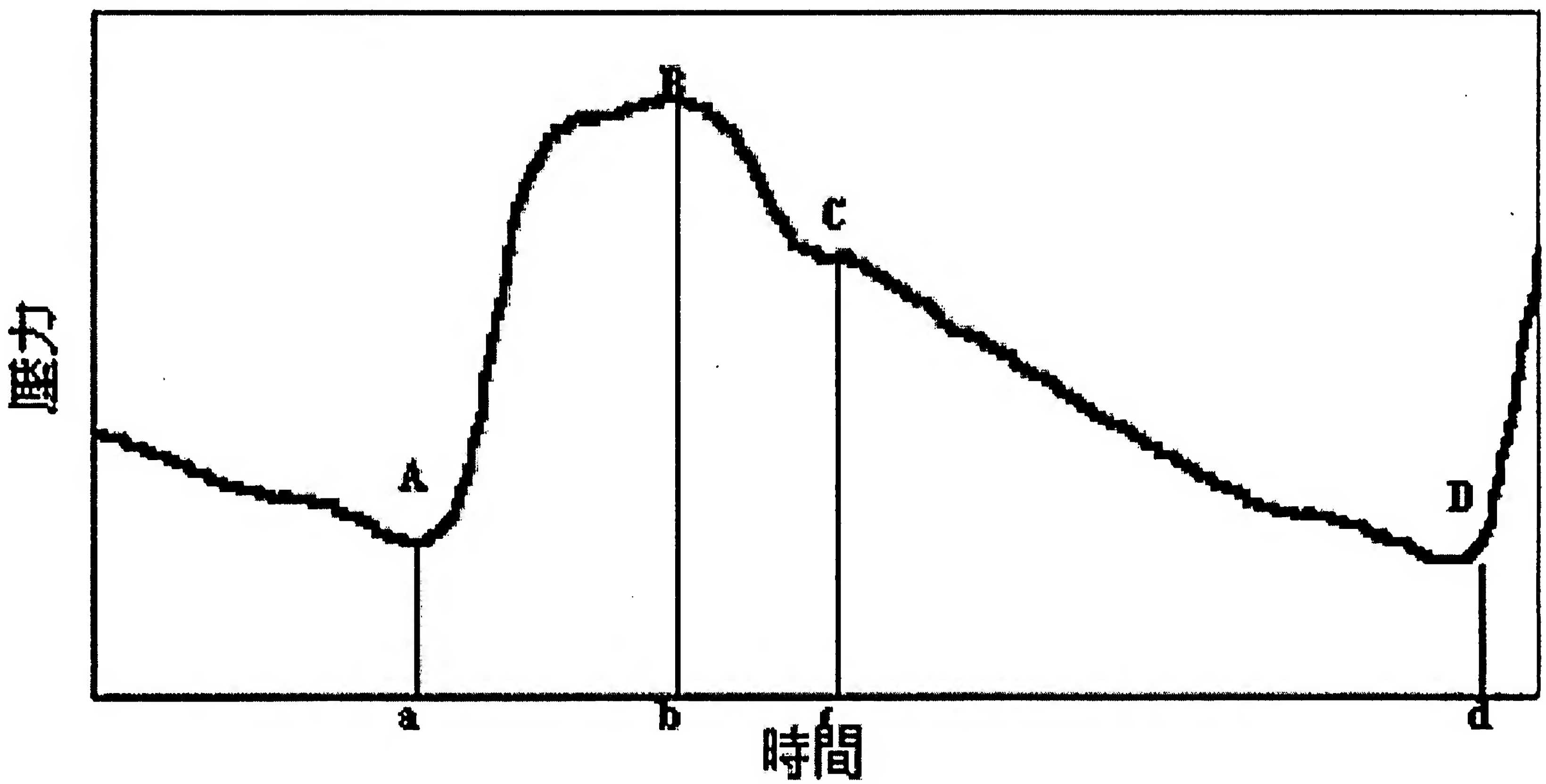
圖一



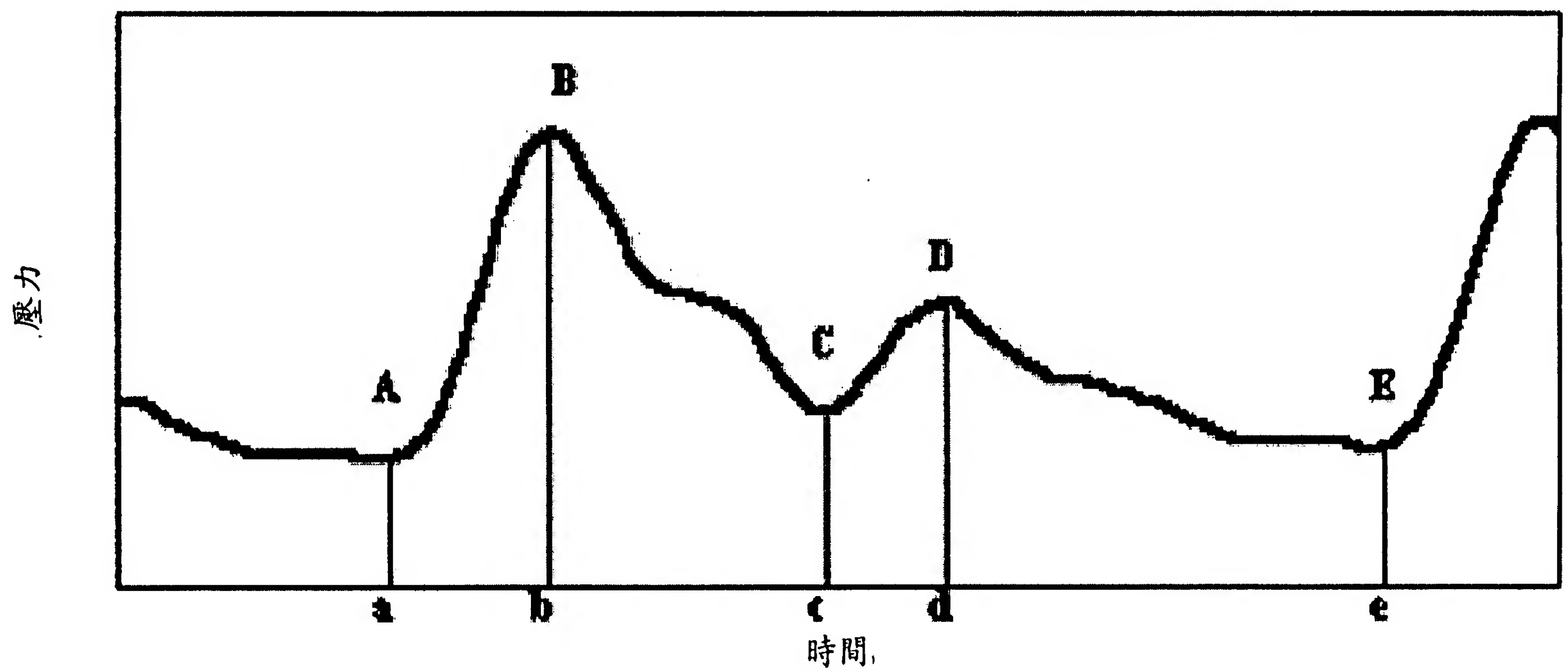
圖二



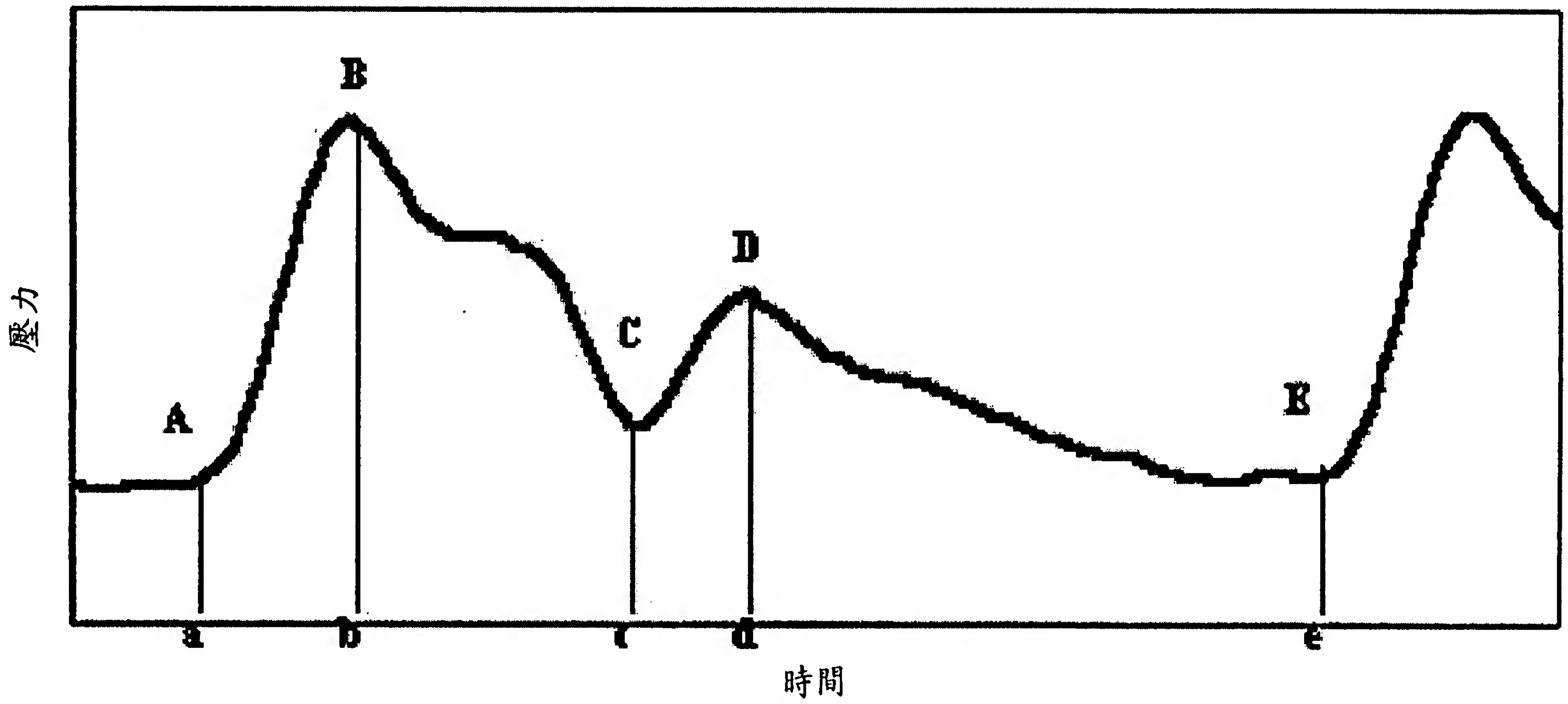
圖三



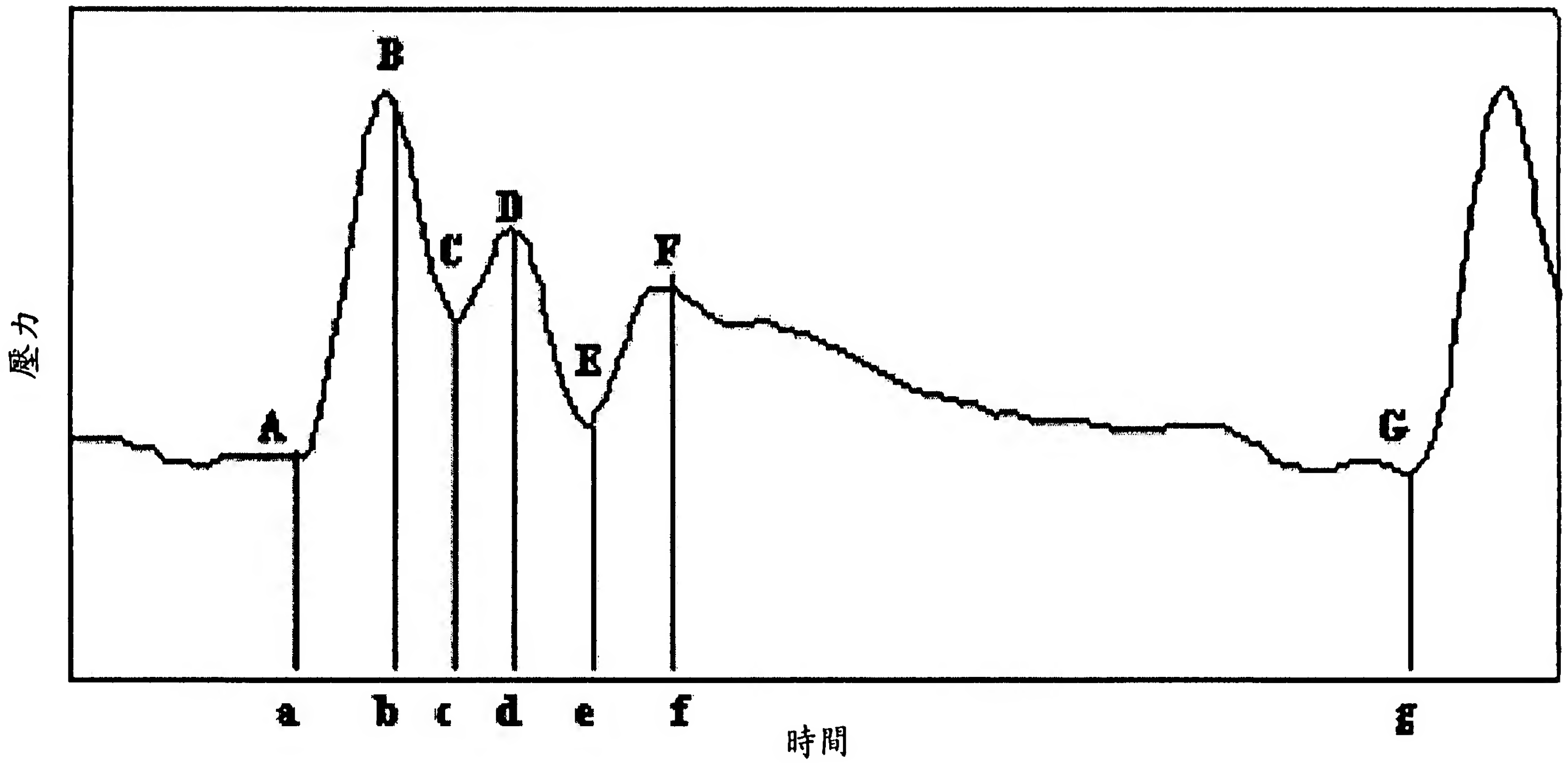
圖四



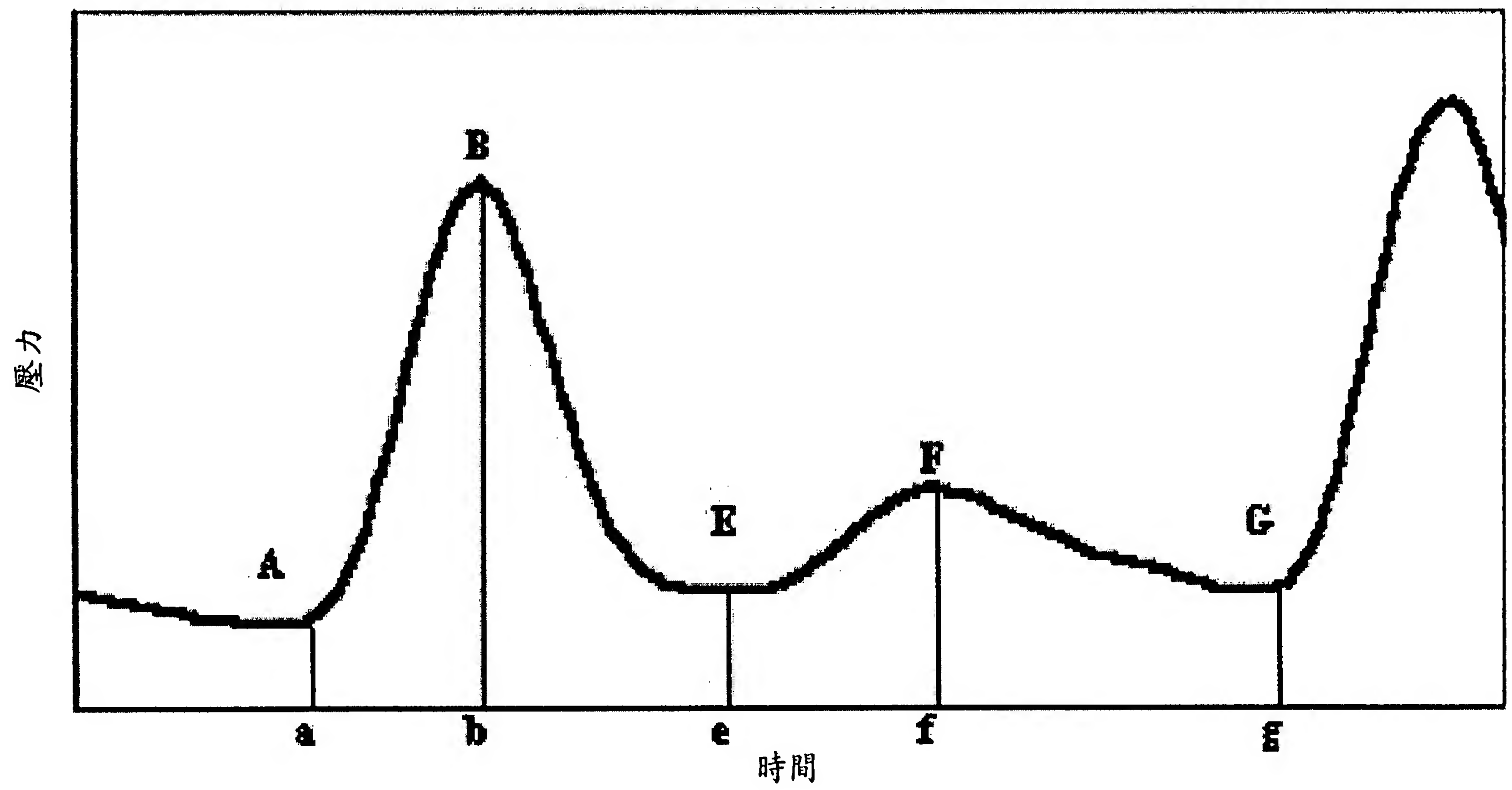
圖五



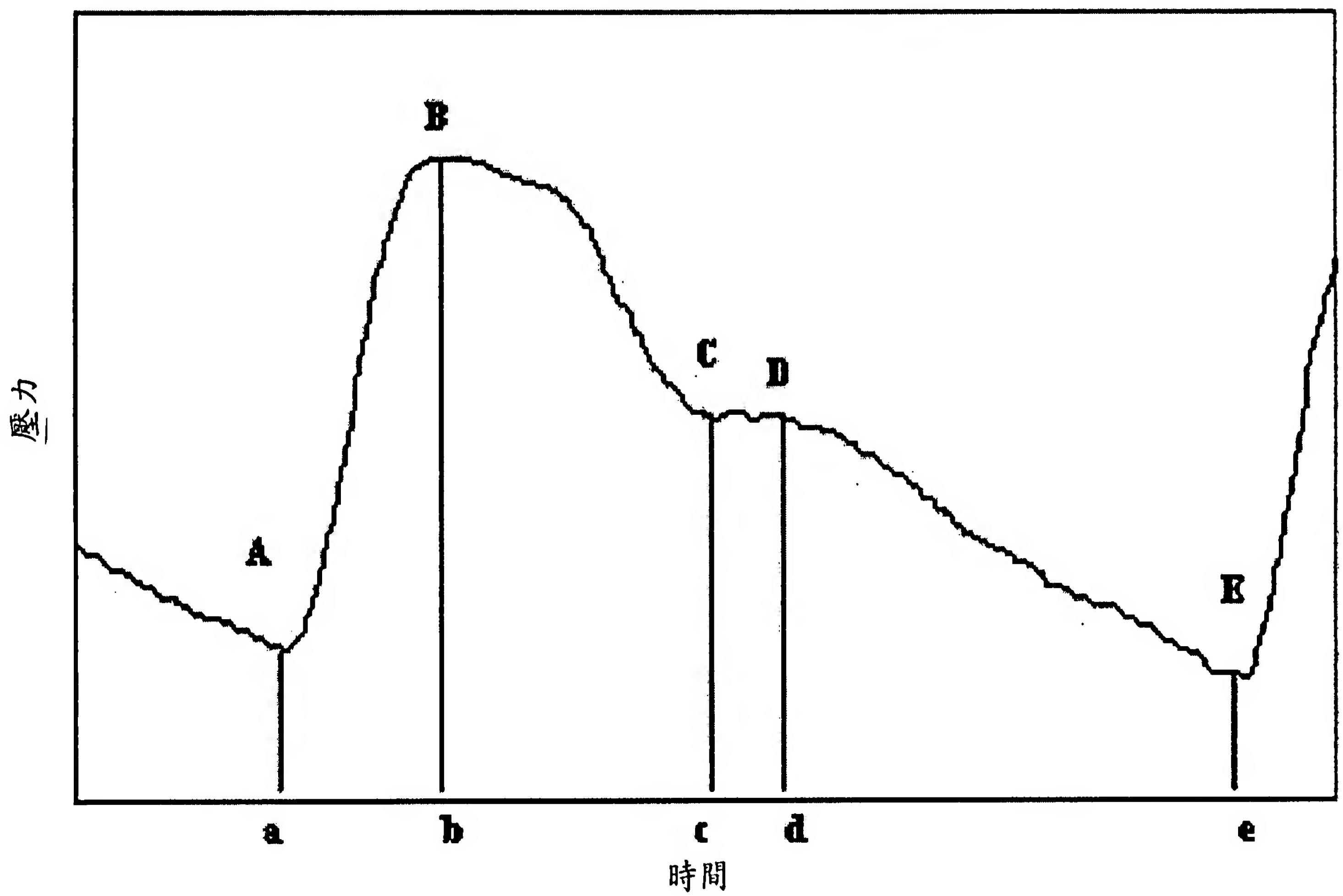
圖六



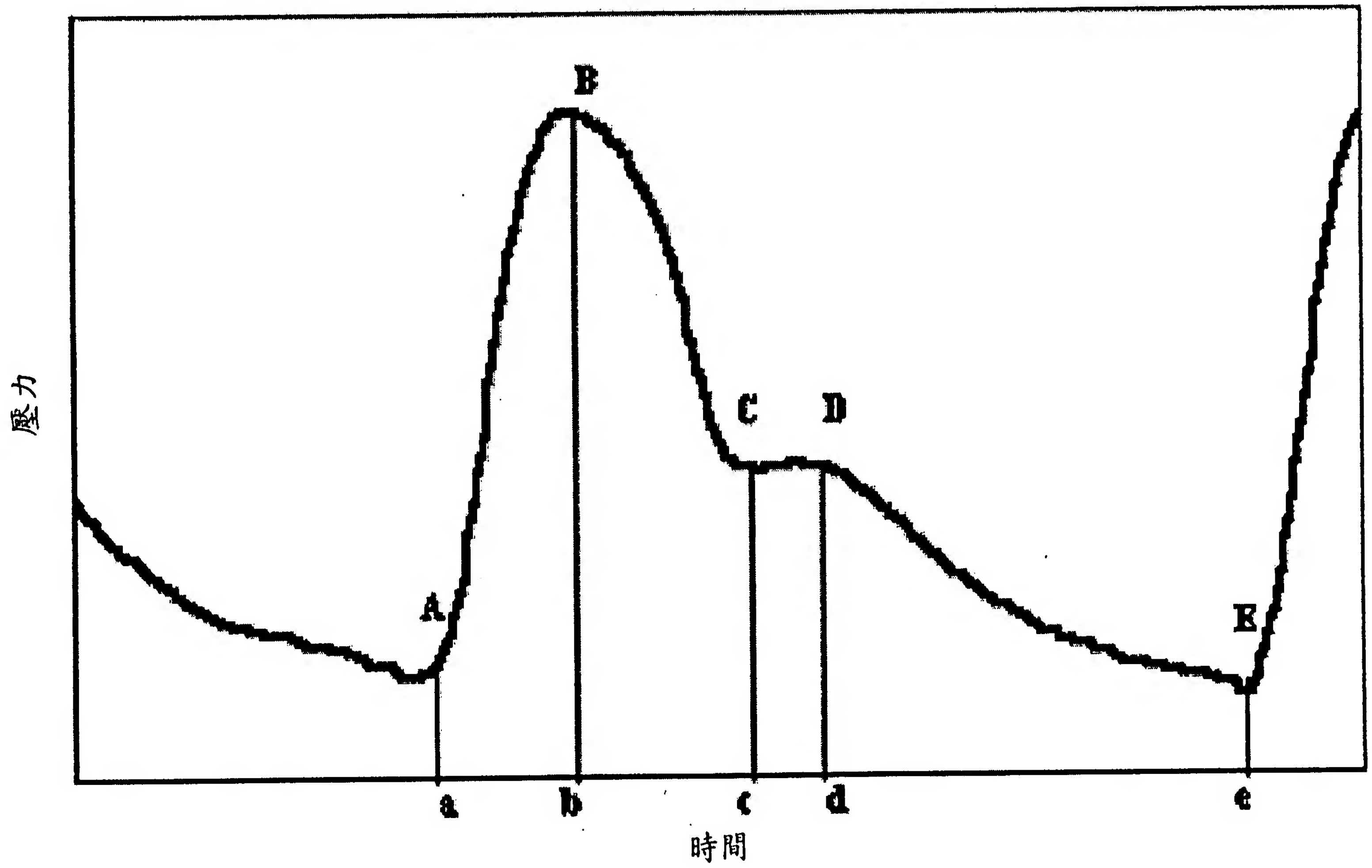
圖七



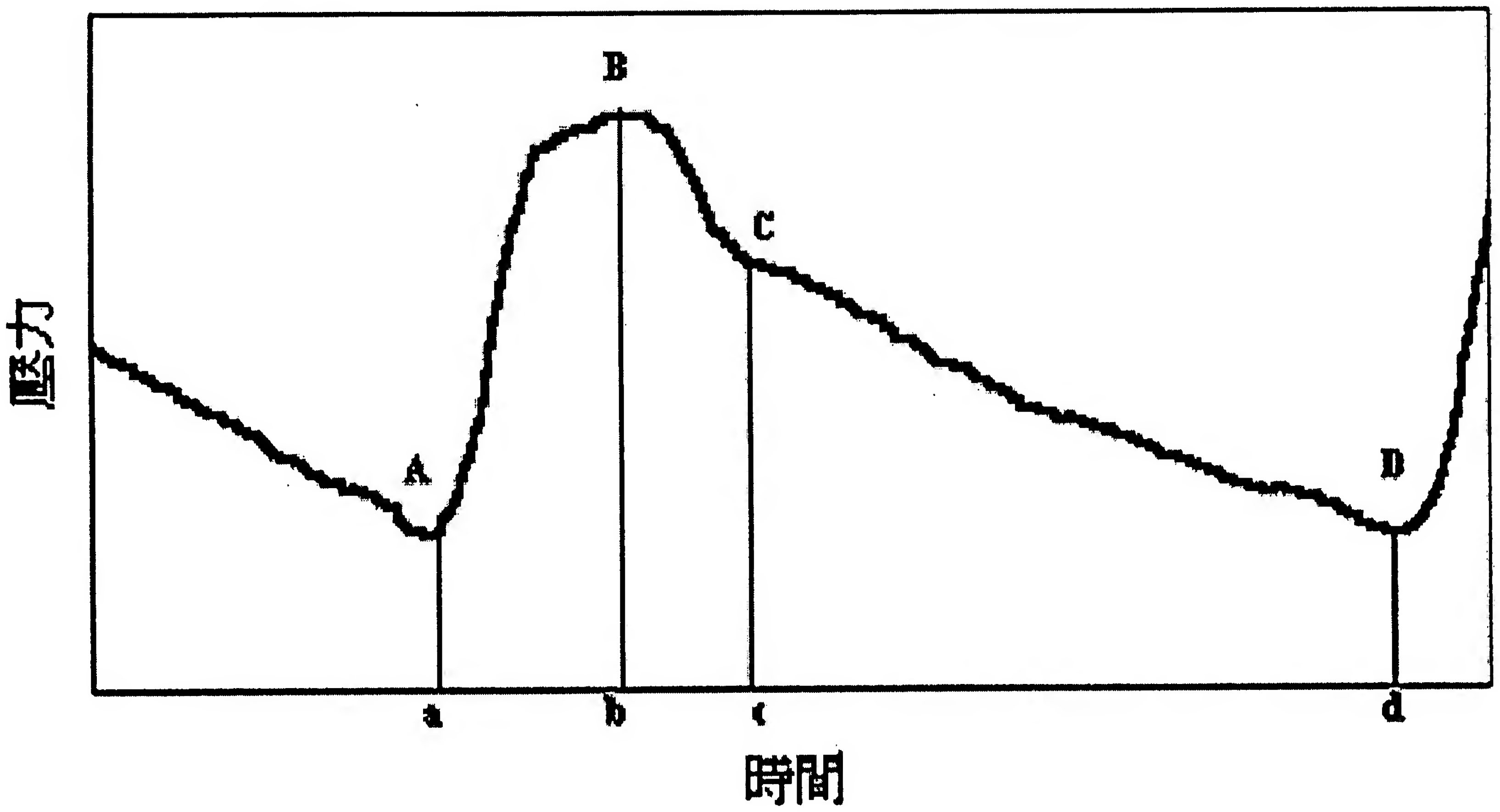
圖八



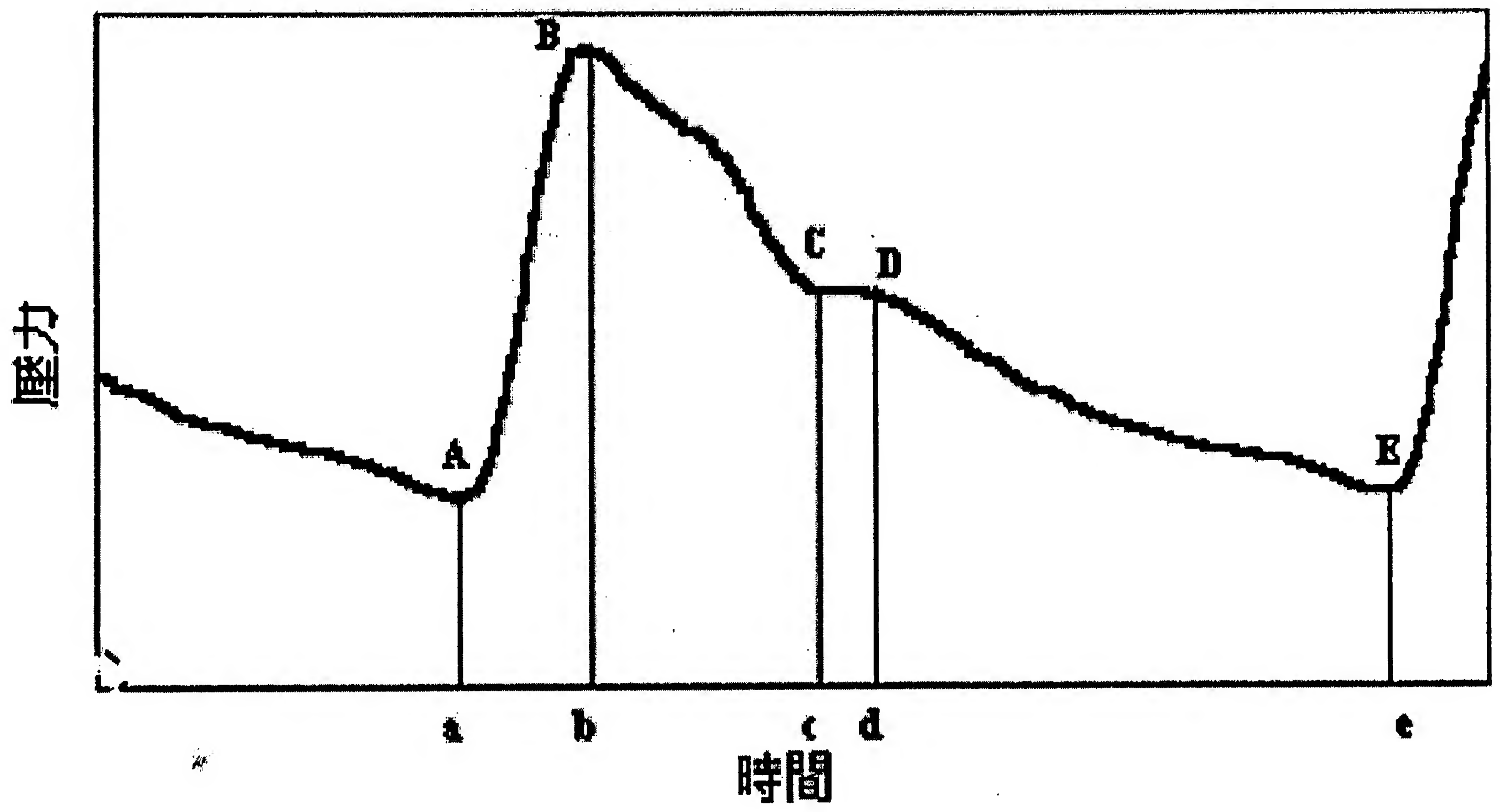
圖九



圖十



圖十一



圖十二